

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	田 島 敬 也
主 論 文 題 名				
<p>β-hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects</p> <p>(β-ヒドロキシ酪酸による腎保護作用の解明)</p>				
(内 容 の 要 旨)				
<p>内因性ケトン体の一つであるβ-ヒドロキシ酪酸 (β-hydroxybutyrate:β-OHB) は絶食、低炭水化物食の摂取、激しい運動などでエネルギー源として産生されるが、近年、細胞死の一つであるパイロトーシス阻害作用を有し、細胞保護効果を有することが報告されている。またパイロトーシスは炎症性サイトカインであるIL-1βおよびIL-18を誘導し、腎虚血再灌流障害 (Ischemia-Reperfusion:I/R) において腎障害進展に関与するとされている。我々はI/Rモデルマウスを用いて、β-OHBの腎保護効果について検討した。方法であるが、8週齢でC57BL/6J雄マウスの片腎を摘出し、10週齢で対側腎を非外傷性クリップを用いて45分間虚血に続き24時間再灌流し、I/Rを行った。β-OHBは浸透圧ポンプを用いて、虚血24時間前より48時間の腹腔内持続投与を行った (8mg/hr)。また、ヒト近位尿管細胞株HK-2細胞を低酸素培養器を用い、低酸素/再灌流障害を与え、β-OHBの細胞保護効果を検討した。I/Rモデルの腎臓では、細胞死の抑制や細胞増殖に関わるFOXO3の発現が低下し、その下流のパイロトーシスに関わるCaspase-1、IL-1β、IL-18の発現の上昇を認めたが、β-OHB投与群ではFOXO3の発現が上昇し、Caspase-1、IL-1β、IL-18の発現の低下を認め、腎機能 (Blood urea nitrogen, Serum creatinin) ・腎組織所見 (Tubular injury score) の改善を認めた。I/Rでは腎臓のH3K9のアセチル化の低下を認めたが、β-OHB投与群では、そのヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylase:HDAC) 阻害作用によりH3K9のアセチル化の亢進およびFOXO3の発現の上昇を認めた。HK-2細胞を用いた検討でも同様の結果が得られたとともにChIP解析でFOXO3調節領域のH3K9のアセチル化の亢進を認めた。このepigenomicな遺伝子変化に一致して、β-OHBの投与終了24時間後 (虚血前24時間のβ-OHB投与) においてもI/Rの腎障害を抑制した。</p> <p>結論として、β-ヒドロキシ酪酸はHDAC阻害作用を有し、epigeneticな遺伝子調節による抗パイロトーシス作用を発揮し腎保護効果を有する可能性が示唆された。</p>				